

HORMONAS DE LA PLACENTA

Dr. José PACHECO
ROMERO

Hemos conocido por mucho tiempo que la placenta produce esteroides, entre ellos, los estrógenos, la progesterona, y probablemente corticoides. Estas hormonas son elaboradas en el sinciotrofoblasto.

Más adelante, se ha encontrado que la placenta, la decidua y las membranas fetales producen hormonas proteicas similares biológica e inmunológicamente a las del hipotálamo y de la hipófisis.

Entre las análogas a las hormonas hipofisarias están la gonadotropina coriónica humana (hCG), la somatomotropina coriónica humana (hCS o HPL) y la tiotropina coriónica humana (hCT). Se piensa que también existe una corticotropina coriónica (hCC).

Además, la placenta produce péptidos relacionados a la ACTH, tales como la betaendorfina y la hormona alfa-estimulante del melanocito. Entre las hormonas parecidas a la hipotalámicas, produce la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la hormona liberadora de tiotropina (TRH) y la somatostatina.

Hormonas Proteicas Coriónicas

» Similares a las Hipofisarias

- ▣ Gonadotropina coriónica humana (hCG)
- ▣ Somatomotropina coriónica humana (hCS)
- ▣ Tiotropina coriónica humana (hCT)
- ▣ Corticotropina coriónica humana (hCC)

» Similares a las Hipotalámicas

- ▣ Hormona liberadora de gonadotropina (hCGnRH)
- ▣ Hormona liberadora de tiotropina (hCTRH)
- ▣ Somatostatina

Es también interesante conocer que, en medios de cultivo, las células del citotrofoblasto se aplanan, agregan y funden unas a otras para formar el sinciotrofoblasto.

HORMONAS DE LA PLACENTA

Hormonas Proteicas Coriónica Similares a las Hipofisarias

▪ **Hormona Gonadotrofina Coriónica Humana (hCG)**

Descubierta por Ascheim y Zondek en 1927, es una glicoproteína con peso molecular de 36,000 a 40,000, con vida media de 32 a 37 horas, biológica e inmunológicamente similar a la LH hipofisaria.

Es elaborada en el sincitiotrofoblasto, en el trofoblasto de las enfermedades del trofoblasto, en el ovario y en el testículo. Se compone de las subunidades alfa beta, las que no pueden actuar sino conjuntamente. La alfa es idéntica a la cadena alfa del LH, del FSH y de la TSH, mientras la beta es específica.

Se ha podido desarrollar un anticuerpo a la subunidad beta que, por radioinmunoensayo, puede diferenciar la hCG de la LH, lo que es útil en el diagnóstico precoz del embarazo (se detecta 9 días después del pico de LH, 8 días después de la ovulación, un día después de la implantación), en el embarazo ectópico y en el seguimiento de la enfermedad del trofoblasto.

En el embarazo gemelar, la curva de incremento del hCG es más lenta en los embarazos con gemelar evanescente (un tercio de los gemelares concebidos en un grupo con tratamiento por infertilidad, que en

el embarazo gemelar de curso normal.

El pico de hCG ocurre entre los 60 a 90 días de embarazo, para después disminuir y tener un segundo pico menor a las 32 semanas.

Al inicio del embarazo, tiene un rol luteotrófico hasta que la placenta produce progesterona.

Hay evidencia que podría regular la producción de esteroides en el feto, tanto de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) en la suprarrenal como de testosterona por el testículo.

Los estudios de Jaffe sugieren que el riñón y el testículo fetales producen hCG. La molécula de hCG tiene características estructurales que le permiten interactuar con los receptores de TSH y activar la membrana adenilciclasa que regula la función celular toroidea. Y se especula que el hCG tenga efectos "autoregulatorios" sobre los esteroides producidos por la placenta, ya que estimula la adenilciclasa del sincitiotrofoblasto.

La secreción de hCG es estimulada por pulsos de gonadolibarina (GnRH) exógena.

Naughton y colaboradores parecen encontrar que la hCG inhibe la función linfocítica in vitro, sugiriendo un rol inmunosupresor que evitaría el rechazo del alografo fetal por el huésped materno.

▪ **Hormona Somatomamotrofina Coriónica Humana (hCS o hPL)**

Se descubrió en 1960. Es sintetizada en el sincitiotrofoblasto, se encuentra en el embarazo normal y molar, así como en el coriocarcinoma testicular, y no es detectable después del primer día del parto. Consiste en una cadena de 191 aminoácidos y es 96% homóloga a la hormona de crecimiento (hGH), aunque su actividad es sólo 3% la de la hGH, uniéndose 2300 veces más débilmente que la hGH al receptor para hGH; sin embargo, la actividad similar a prolactina es parecida en ambas, y las dos hormonas tienen afinidad similar por los receptores de prolactina.

La hCS tiene efectos de crecimiento en la epífisis tibial y en la ganancia de peso, estimula la incorporación de timidina en el DNA y facilita la acción de la hGH y la insulina.

Los efectos de la hGS sobre el metabolismo graso y de carbohidratos son similares a los de la hGH, inhibiendo la captación de glucosa periférica y estimulando la liberación de insulina. Incrementa los ácidos grasos libres en pacientes con hipopituitarismo.

Por métodos de radioinmunoensayo y hemaglutinación, se dosa hCS en pequeñas cantidades (7 a 10 ng/ml) al inicio del embarazo, aumentando gradualmente hasta tener niveles máximos en las cuatro últimas semanas (5.4 ug/ml).

HORMONAS DE LA PLACENTA

Durante el mismo tiempo, la GH hipofisaria es suprimida progresivamente.

En sangre materna la concentración de hCS es 300 veces la del cordón umbilical; es menor (7%) en el líquido amniótico que en el plasma materno, pero mayor que en el plasma fetal. La placenta a término produciría 1 a 4 gm de hCS por día, encontrándose correlación entre su cantidad en suero materno y el peso de la placenta. Los valores disminuyen en el retardo de crecimiento fetal y en la hipertensión por el embarazo.

Sus efectos metabólicos los ejercería sobre la madre para asegurar las demandas nutricionales del feto, en una forma similar a la hGH. Así, en el embarazo la glicemia disminuye, la secreción de insulina y la resistencia a la insulina endógena aumentan y se elevan los niveles de ácidos grasos libres en plasma. Por lo mismo, se altera la captación de glucosa, se estimula la liberación de ácidos grasos libres y disminuye la insulina efectiva. El crecimiento de insulina aumenta la síntesis de proteínas.

En el ayuno materno, y para mantener la nutrición fetal, la hCS puede ser catabólica, ocasionando la disminución de los niveles de insulina, promoviendo la lipólisis -que conlleva a la liberación de ácidos grasos libres y glicerol - y la cetosis y disminuyendo la utilización de glucosa.

Se conoce que la hCS tiene su código en el gen hCS-A y en el gen hCS-B.

▣ *Variante placentaria de la GH (hGH-V)*

Recientemente, se ha descubierto una variante de la GH hipofisaria, la variante GH o hGH-V, cuyo gen tiene expresión en la placenta.

Ambas GH denotan tener glicosilación parcial de una cadena peptídica única. La hGH-V y la somatomotropina coriónica (hCS) comparten más de 90% secuencias similares.

▣ *Tirotropina Coriónica Humana (hCT)*

Es una glicoproteína de peso molecular 30,000 que tiene similitud inmunológica y físico-química con la TSH hipofisaria, aunque no su potencia. Aumenta la secreción de hormona tiroidea, estimula la incorporación de fosfato inorgánico en la tiroides y es neutralizada por TSH anti-hipofisaria.

El rol de la hCT no está dilucidado. Podría ocasionar las modificaciones de los resultados de la función tiroidea materna durante la gestación, así como el agrandamiento de la tiroides. El hipertiroidismo reportado en pacientes con enfermedades del trofoblasto parece deberse, mas bien, a la hCG y no a la hCT.

▣ *Corticotropina Coriónica Humana (hCC)*

Hay evidencia en estudios de laboratorio que el sinciotroblasto produce una hormona con características inmunológicas similares al ACTH.

El rol de esta hCC no ha sido definido, aunque se cree puede ser la causa de la resistencia relativa a la supresión de retroalimentación negativa de ACTH hipofisaria por glucocorticoides durante el embarazo.

▣ *Otros Péptidos relacionados a ACTH.*

La placenta humana probablemente tiene un mecanismo de autoregulación para la síntesis y secreción de hormonas placentarias y neurotransmisores, comportándose como un verdadero órgano neuroendocrino, así, muchas clases de neuropéptidos y neurotransmisores han sido hallados en las vellosidades coriales, gránulos inmunoreactivos positivos a LH-RH, NT y SRIF han sido localizados en el citotrofoblasto y gránulos positivos a beta-EP y 5-HT en el sinciotrofoblasto.

Se ha demostrado que el trofoblasto humano sintetiza una glicoproteína de alto peso molecular similar al proopiomelanocortina (POMC) y a la beta-endorfina humana sintética. Se conoce que hay niveles

elevados de beta-endorfina en el parto y de beta-endorfina y ACTH en la hipoxia y la acidosis.

El altamente específico inhibidor del activador del plasminógeno, PAI-2, y la proteína PP10- que se encuentra en casos de malignidad y en complicaciones del embarazo- tienen identidad inmunológica.

La familia de hormonas proteicas relacionadas a la prolactina está creciendo rápidamente, con el reconocimiento de los lactógenos, proliferina, la luteotropina decidual y otros. Una inhibina producida por la placenta, con concentraciones séricas que aumentan durante el embarazo, suprime la secreción de hCG en la placenta a término, más no en la placenta del primer trimestre.

Hormonas Coriónicas Proteicas Similares a las Hipotalámicas

Entre los neuropéptidos encontrados en placentas están el GnRH, la somatostatina, la hormona de tirotropina (TRH) y el factor liberador de corticotropina (CRF), habiéndose demostrado la síntesis de GnRH y TRH.

▪ Hormona Liberadora de Gonadotropina (hCGnRH o hCLRF)

La hormona es sintetizada en el citotrofoblasto y estimula la secreción de hCG, tanto la subunidad alfa como la beta, así

como interviene en la secreción pulsátil y circadiana de prolactina durante el embarazo, el parto y el puerperio, conjuntamente con estradiol y dopamina.

Se ha demostrado en la placenta sitios de unión de GnRH, lo que sugiere la autoregulación de hCG la que, asociada a la regulación de esteroides placentarios por la hCG, señala una regulación hormonal compleja dentro del mismo trofoblasto, similar a la del hipotálamo-hipófisis-gonada.

▪ Somatostatina

Su producción también ha sido demostrada, exclusivamente, en el citotrofoblasto. Su cantidad disminuye con el progreso del embarazo, al revés del hCS que aumenta, lo que se podría explicar como influencia inhibidora negativa de la somatostatina -producida en el citotrofoblasto- sobre la hCS, producida en el sinciotrofoblasto.

Hormonas Esteroideas

▪ Progesterona

Es necesario para la reproducción y el mantenimiento del embarazo en los animales superiores. Es elaborada en la placenta humana en cantidades crecientes durante el embarazo, desde las 3 semanas después de la implantación, siendo la concentración mayor durante el segundo y tercer mes; más adelante, es constante.

La placenta parece contener abundante 3beta-ol-dehidrogenasa esteroidea e isomerasa que convierten fácilmente la D5-pregnenolona en progesterona y la dehidroisoandrosterona en D4-androstenediona.

El hígado fetal reduce la progesterona a pregnenolona y pregnandiol y conjuga estos metabolitos con ácido sulfúrico. La suprarrenal fetal sintetiza sulfatos hormonales, tales como el sulfato de corticosterona y el sulfato de desoxicorticosterona. Por lo tanto, la progesterona placentaria, además de tener un efecto fisiológico sobre los órganos maternos, es también precursor importante para la síntesis de corticosteroide y andrógenos fetales.

La producción diaria de progesterona se calcula en 75 mg. a mitad del embarazo y alrededor de 250 mg. a término. Los niveles plasmáticos son mayores al final del embarazo, alrededor de 15 pg/100 ml. a término. Se metaboliza en el hígado. Después del parto desaparece en plasma antes de las 24 horas.

Entre las posibles sustancias inmunosupresivas presentes en el suero de la gestante, la progesterona parece jugar un rol principal en reducir la respuesta de los linfocitos maternos. Esta acción de la progesterona no se restringe a su presencia en altas concentraciones en la interfase fetomaternal, sino que la sensibilidad de los linfocitos maternos obtenidos de sangre

periférica al bloqueo por progesterona está aumentada.

Así, concentraciones bajas de la hormona causan depresión de las funciones del linfocito. Las células supresoras parecen tener un rol importante en mediar este efecto. La acción de la progesterona sería a través de un efecto mediado por receptor, en el que está involucrado el metabolismo del ácido araquidónico.

▣ Estrógenos

Durante el embarazo, la producción de estrógenos aumenta significativamente. Así, la secreción de estriol aumenta 1000 veces, siendo precursor de los estrógenos los esteroides sulfurados C-19, principalmente sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) segregado por la suprarrenal fetal.

El colesterol plasmático materno es el precursor principal de la síntesis de progesterona, no pudiendo metabolizarla más allá por una deficiencia relativa de 17 alfa-hidroxilasa. La unidad fetoplacentaria es la responsable de la síntesis de estriol en la segunda mitad del embarazo, mientras la madre y el feto contribuyen equitativamente con precursores C-19 para la síntesis de estrona y estradiol.

Estradiol-17Beta y estrona son sintetizadas por el tejido placentario, convirtiendo DHEAS materno (49%) y fetal (60%). La placenta metaboliza el DHEAS a estrógenos por intermedio de las enzimas sulfata-

sa, D-5-D4- isomerasa y 3 beta-dehidrogenasa y aromataza. La placenta sintetiza estriol, principalmente a partir del sulfato de 16 alfa-hidroxi dehidroepiandrosterona formado en el hígado fetal de DHEAS esencialmente fetal.

La suprarrenal fetal segrega grandes cantidades de hormonas esteroideas, hasta 100 mg diarios, la mayor parte DHEAS. La fuente precursora es el colesterol producido por el hígado fetal, tanto por síntesis de novo de acetato, como de colesterol de baja densidad (LDL) circulante en plasma fetal.

Durante el embarazo temprano, la relación estriol y estrona es alrededor 2:1, mientras al final del embarazo es 10:1. La medición de estriol en sangre u orina materna o en líquido amniótico permite tener una idea sobre la salud fetal, observándose la disminución del estriol en gestantes diabéticas y, algo menos, en la hipertensión inducida por el embarazo y eritroblastosis fetal por factor Rh.

Los estrógenos afectan la producción de prolactina hipofisaria y la proliferación lactotrófica. Los prolactinomas preexistentes pueden crecer durante el embarazo, lo que puede crear un problema clínico mayor.

▣ Corticoesteroides

Se ha aislado cortisol, cortisona, aldosterona y otros corticoides de tejido placentario. La placenta convierte el cortisol a cortisona, pero aún no

hay evidencia concluyente que la placenta sintetiza corticosteroides.

Otras Hormonas Producidas por la Decidua y las Membranas

Hoy se conoce que la decidua y las membranas fetales pueden producir y metabolizar hormonas, así como tienen receptores hormonales que las hacen susceptibles de efectos hormonales. La decidua produce prolactina, relaxina, prostaglandinas e inhibina, tiene actividad 1 alfa-hidroxilasa y presenta receptores para ocitocina.

▣ Prolactina

La decidua produce prolactina, la que se encuentra en altas concentraciones en el líquido amniótico; el amnios no la produce. Esta prolactina aumentaría la contractibilidad miometrial, la que es antagonizada por la relaxina.

▣ Relaxina

También producida por la decidua, la relaxina inhibe la concentración uterina, aumenta la distensibilidad del cervix uterino y, experimentalmente, induce la formación del ligamento interpubiano.

▣ Prostaglandinas

Las prostaglandinas son lípidos denominados hormonas debido a que, de manera similar a los esteroides, son sintetizadas y secretadas por una glándula y liberadas a la san-

gre para su transporte a otras partes del cuerpo donde ejercen un efecto.

Sin embargo, ellas no son guardadas en depósitos, actúan cerca al lugar de síntesis y no son trasladadas mayormente por la circulación sanguínea.

Su metabolismo ocurre localmente y el hígado, el bazo y la placenta la inactivan rápidamente. Se encuentra tromboxano y prostaciclina en tejido uterino, pero son uterotónicos débiles. Las prostaciclina son potentes vasodilatadores sintetizadas por vasos sanguíneos en mayor cantidad que PGE₂; se conoce que la PGI₂ es más importante en mantener el ductus arteriosus fetal abierto que la PGE₂.

Se encuentra que la PGF₂ alfa y la PGE₂ y los metabolitos de prostaglandinas aumentan inmensamente en el líquido amniótico y en sangre en el trabajo de parto.

En el feto de carnero, Liggins demostró que el aumento del cortisol fetal disminuye la progesterona placentaria y aumenta el estrógeno placentario; el aumento de estrógeno incrementa la producción de prostaglandinas, que inician y mantienen el trabajo de parto.

Sin embargo, esto no ha podido ser reproducido en el humano, con la excepción del incremento de prostaglandinas y sus metabolitos en el parto, las que sabemos producen contracciones uterinas.

Se considera que, en el embarazo a término, las membranas de los lisosomas se rompen y se libera fosfolipasa A₂, la que actúa sobre los fosfolípidos de las membranas fetales, la decidua y, probablemente, el miometrio.

Se libera ácido araquidónico que es convertido en PGF₂ alfa y PGE₂, las que inician las contracciones uterinas. La hipoxia causada a nivel celular uterina ocasiona mayor disrupción de lisosomas y liberación de fosfolipasa A₂.

La progesterona estabilizaría las membranas lisosómicas y la aspirina y la indometacina disminuyen la conversión de ácido araquidónico a prostaglandinas, al inhibir la enzima ciclooxigenasa.

α Inhibina

Las células deciduales contienen un factor que inhibe la liberación de hCG de las células trofoblásticas, lo que sugiere que la secreción de hCG trofoblástica está bajo control paracrino, regulado en parte por una proteína producida por las células deciduales.

α Inhibidor Coriónico de la Ribonucleasa (RNH)

Las ribonucleasas son importantes en el anabolismo celular. La ribonucleasa (RNasa) placentaria humana placenta (PR) parece ser idéntica a la RNasa previamente aislada de los eosinófilos (neurotoxina

derivada de los eosinófilos), del hígado y de la orina.

Por otro lado, se ha determinado un inhibidor de la ribonucleasa en la placenta humana (RNH o PRI), proteína que se une firmemente a las ribonucleasas celulares y puede ser esencial en el control de la degradación del mRNA y de la expresión génica. Inhibe las ribonucleasas alcalinas y neutras, incluyendo la proteína inductora de vasos sanguíneos - la angiogenina.

Por hibridización in situ, el gen inhibidor ha sido localizado dentro del genoma humano del cromosoma 11 banda 11p15.5 distal al gen IGF2, gen que se añade al gran número de genes asignados a esta banda, incluyendo 10 genes estructurales.

BIBLIOGRAFIA

1. Backers A, Stevenaert A, Foidart JM, Hennen G and Frankenne F: *Placental and pituitary growth hormone secretion during pregnancy in acromegalic women*. J Clin Endocrinol Metab 71:725, 1990.
2. Bradshaw KD and Carr BR: *Placental sulfatase deficiency: maternal and fetal expression of steroid sulfatase deficiency and X-linked ichthyosis*. Obstet Gynecol Survey 41:401, 1986.
3. Davis JR: *Prolactin and related peptides in pregnancy*. Baillieres Clin Endocrinol Metab 4: 273, 1990.
4. Evain-Brion D, Alsat E, Mirlesse V, Dodeur M,

HORMONAS DE LA PLACENTA

- Scippo ML, Hennen G and Frankenne F: *Regulation of growth hormone secretion in human trophoblastic cells in culture*. Horm Res 33:256, 1990.
5. Frankenne F, Scippo ML, Van Beeumen J, Igout A and Hennen G: *Identification of placental human growth hormone as the growth hormone-V gene expression product*. J Clin Endocrinol Metab 71:15, 1990.
 6. Jaffe RB: *Protein hormones of the placenta, decidua, and fetal membranes*. En Yen S and Jaffe R "Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management", W.P. Saunders Co., Philadelphia 1986.
 7. Josimovich JB and Venning EH: *Hormonal physiology of the placenta: polypeptide and steroidal hormones*. En Gold JJ "Gynecologic Endocrinology", Harper & Row Publishers, Inc., Hagerstown, Maryland, 1975.
 8. Kelly MP, Molo MW, Maclin VM, Binor Z, Rawlins RG and Radwanska E: *Human chorionic gonadotrophin rise in normal and vanishing twin pregnancies*. Fertil Steril 56:221, 1991.
 9. Kiso U, Henschen A, Bohn H, Heimbürger N, Radtke KP, Lecnader I and Astedt B: *Identity between the placental protein PP10 and the specific plasminogen activator inhibitor of placental type PAI-2*. Biochim Biophys Acta 1074:74, 1991.
 10. Knuppel RA and Goodlin RC: *Maternal-placental-fetal unit; fetal & early neonatal physiology*. En Pernoll ML and Benson RC "Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment 1987", Appleton & Lange, Norwalk/Los Altos.
 11. Lackritz RM: *Prostaglandins in pregnancy*. En Sclarra JJ: Gynecology and Obstetrics, Vol. 5 Endocrinology, Infertility, Genetics. Harper & Row, Publishers, Inc, Hagerstown, 1981.
 12. Lowman HB, Cunningham BC and Wells JA: *Mutational analysis and protein engineering of receptor-binding determinants in human placental lactogen*. J Biol Chem 266: 10982, 1991.
 13. Mersol Barg MS, Miller KF, Choi CM, Lee AC and Kim MH: *Inhibin suppresses human chorionic gonadotropin secretion in term, but not first trimester, placenta*. J Clin Endocrinol Metab 71:1294, 1990.
 14. Merz WE, Erlewein C, Licht P and Harbath P: *The secretion of human chorionic gonadotropin as well as the alpha-and beta messenger ribonucleic acid levels are stimulated by exogenous gonadoliberin pulses applied to first trimester placenta in a superfusion culture system*. J Clin Endocrinol Metab 73:84, 1991.
 15. Mirlesse V, Alsat E, Fondacci C and Evain-Brion D: *Epidermal growth factor receptors in cultured human trophoblast cells from first- and third- trimester placentas*. Horm Res 34:234, 1990.
 16. Nickel BE and Cattini PA: *Tissue-specific expression and thyroid hormone regulation of the endogenous placental growth hormone variant and chorionic somatomam motropin genes in a human choriocarcinoma cell line*. Endocrinology 128:2353, 1991.
 17. Pacheco J y Gamarra A: *El segundo gemelar evanescente*. En publicación.
 18. Ren SG and Braunstein GD: *Decidua produces a protein that inhibits choriogonadotrophin release from human trophoblasts*. J Clin Invest 87:326, 1991.
 19. Samaan NA, Schultz PM and Pham FK: *Insulin-like growth factor II and non suppressible insulin-like activity levels in newborns*. Amer J Obstet Gynecol 163:1836, 1990.
 20. Shapiro R and Vallee BL: *Interaction of human placental ribonuclease with placental ribonuclease inhibitor*. Biochemistry 30:2246, 1991.
 21. Szekeres Bartho J: *Endocrine regulation of the immune system during pregnancy*. Arch Immunol Ther Exp Warsz 38:125, 1990.
 22. Tabei T, Ochiai K, Terashima y and Takanashi N: *Serum levels of inhibin in maternal and umbilical blood during pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 164:896, 1991.
 23. Weremowicz S, Fox EA, Morton CC and Vallee BL: *The placental ribonuclease inhibitor (RNH) gene is located on chromosome subband 11p15.5*. Genomics 8:717, 1990.
 24. Zhang CL, Cheng LR, Wang H, Zhuang LZ and Huang WQ: *Neuropeptides and neurotransmitters in human placental villi*. Neuroendocrinology, 53 Suppl 1: 77, 1991.
 25. Zneimer SM, Crawford D, Schneider NR and Beutler B: *Mapping of the human ribonuclease inhibitor gene (RNH) to chromosome 11p15 by in situ hybridization*. Genomics 8: 175, 1990.